Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster in Westfalen
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Zur Kenntnis des Antagonismus von Coffein und Veronal (Phosphatstoffwechsel)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von
Oskar Fischer
aus Münster / Westf.

1934

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Klinge

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547224_0134

Zur Kenntnis des Antagonismus von Coffein und Veronal (Phosphatstoffwechsel).

Bekanntlich gelingt es, die zentrallähmende Wirkung des Veronals durch die zentralerregende Wirkung des Coffeins abzuschwächen. In einigen Arbeiten aus dem Institut ließ sich zeigen, daß diesem Antagonismus eine gegensätzliche Wirkung auf Stoffwechselvorgänge zugrundeliegt. In vielen Fällen gelang es, den Veronaleinfluß durch Coffein auszuschalten. In anderen Fällen steigerte das Coffein die Veronalwirkung und umgekehrt, selbst dann, wenn die eine Verbindung für sich allein der anderen entgegengesetzt wirkt. Diese Untersuchungen betrafen einmal den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe (Schulze[1]) und die Dehydrierungsvorgänge (Kaiser[2]). Die Arbeiten lieferten einen Beitrag zur Frage der Kombinationswirkung von zwei Arzneimitteln, in denen gezeigt werden konnte, wie verwickelt und unberechenbar Stoffwechselvorgänge verändert werden, wenn zwei Mittel gleichzeitig zur Verwendung kommen. Es war Gegenstand der vorliegenden Arbeit, das Zusammenwirken von Veronal und Coffein auf einige wichtige Vorgänge im Phosphatstoffwechsel zu untersuchen.

Versuchsserie I.

Beim Lagern von überlebendem Gewebe nimmt der Gehalt an anorganischem Phosphat zu. Der Zuwachs an anorganischem Phosphat entstammt den im Gewebe stets vorhandenen Estern der Phosphorsäure, aus denen durch die Tätigkeit der Gewebsphosphatasen Phosphat in Freiheit gesetzt wird. Die Bildung

[1]) Schulze: Inaugural-Dissertation, Münster (in Vorbereitung).

[2]) Kaiser: ebenda, 1934.

von Phosphorsäureestern läßt sich nur dann nachweisen, wenn die Wiederaufspaltung der Ester verhindert wird. Der Nachweis einer Phosphatveresterung läßt sich durch Zusatz von Fluorid, Oxalat oder Citrat führen, welche die Spaltung der Phosphorsäureester verhindern. Es entstehen aus dem Zucker, wie er z. B. durch Abbau des Glykogen gebildet wird, Hexosephosphorsäureester. Die Bildung dieser Ester wird durch die Erhöhung des Phosphatgehaltes verstärkt. Es wurde deshalb zu unseren Versuchen anorganisches Phosphat in Form von sekundärem Natriumphosphat, entsprechend 1 mg P auf 1 g Gewebe zugesetzt. Die Konzentration der zugesetzten Natriumfluorid- und Citratlösungen in den Einzelversuchen betrug m/10. Die Versuche blieben zwei Stunden bei Zimmertemperatur stehen, und es wurde sodann ihr Phosphatgehalt kolorimetrisch bestimmt. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefaßt.

Wie aus den Tabellen ersichtlich ist, wird ohne Zusatz von Fluorid bzw. Citrat (Nullversuch) anorganisches Phosphat bei der Digestion nachgebildet, nach Zusatz von Fluorid bzw. Citrat + Phosphat dagegen verschwindet eine erhebliche Menge des vor Versuchsbeginn vorhandenen Phosphates (direkter Versuch Phosphat). Bei der Berechnung ist die im Kontrollversuch verschwundene Phosphatmenge ± 0 gesetzt Erhöhte Phosphatwerte bedeuten also eine verminderte Phosphatveresterung. Im Versuch der Tabelle 1 beträgt der Phosphatschwund 255 — 135 = 120 mg % P. Bei einer Coffeinkonzentration 10^{-3} : 255 — 222 = 33 mg % P. Die Phosphatveresterung unter Einfluß des Coffeins beträgt mithin nur $\frac{33 \times 100}{120}$ % des Kontrollversuchs, sie ist also gegenüber dem Kontrollversuch um 73% verzögert worden.

Das Coffein für sich allein verzögert mit ansteigender Konzentration die Phosphatveresterung. Das Veronal hemmt gleichfalls den Veresterungsvorgang, jedoch in anderer Weise wie das Coffein. Die Hemmungen sind hier wesentlich niedriger. Auffällig ist, daß eine Konzentration von 10^{-7} Veronal unwirksam ist im Gegensatz zu der weit stärkeren Verdünnung von 1.10^{-10}. Kommen Veronal und Coffein gleichzeitig zur Wirkung, so finden wir mit ganz geringen Einschränkungen eine reine Addition der Einzelwirkungen. Eine Aufhebung der Veronalwirkung durch das Coffein finden wir nur bei der Konzentration 1.10^{-6} beider Gifte. Das sind aber die Konzentrationen, wie sie bei therapeutischer Darreichung beider Stoffe rein rechnerisch auftreten können.

Tabelle 1.

Muskel (Rind): Citrat

Versuchsanordnung	mg % P			P-Veresterung: Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Veronal	Coffein + Veronal	Coffein	Veronal	Coff. + Veronal	
						gefund.	theoret.
Direkter Vers.	55	55	55				
Direkter Vers. (Phosphat)	255	255	255				
Nullversuch	77	77	77				
Kontrollversuch (Phosphat)	135	135	135	±0	±0	±0	±0
1.10^{-10}	138	148	153	− 2	−11	−15	−13
1.10^{-9}	138	140	140	− 2	− 4	− 4	− 6
1.10^{-8}	145	138	145	− 8	− 2	− 8	−10
1.10^{-7}	145	133	140	− 8	+ 2	− 4	− 6
1.10^{-6}	148	145	140	−11	− 8	− 4	−19
1.10^{-5}	160	143	154	−21	− 7	−16	−28
1.10^{-4}	195	143	210	−50	− 7	−62	−57
1.10^{-3}	222	136	242	−73	− 1	−93	−74

Tabelle 2.

Muskel (Rind): Fluorid

Versuchsanordnung	mg % P			P-Veresterung: Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Veronal	Coffein + Veronal	Coffein	Veronal	Coff. + Veronal	
						gefund.	theoret.
Direkter Vers.	54	54	54				
Direkter Vers. (Phosphat)	254	254	254				
Nullversuch	78	78	78				
Kontrollversuch (Phosphat)	117	117	117	±0	±0	±0	±0
1.10^{-10}	123	136	125	− 4	−14	− 6	−18
1.10^{-9}	127	128	138	− 7	− 8	−15	−15
1.10^{-8}	136	125	133	−14	− 6	−12	−20
1.10^{-7}	119	111	121	− 1	+ 4	− 3	+ 3
1.10^{-6}	121	133	123	− 3	−12	− 4	−15
1.10^{-5}	127	123	127	− 7	− 4	− 7	−11
1.10^{-4}	178	118	160	−44	− 1	−31	−45
1.10^{-3}	205	108	200	−64	+ 7	−61	−57

Die Citrat- und Fluoridversuche, die an der Muskulatur des gleichen Tieres angestellt wurden, stimmen in ihren Ergebnissen gut überein. Unterschiede erklären sich durch die Besonderheiten der Citrat- und Fluoridwirkungen, wie überhaupt die Veresterung bei Fluoridgegenwart größer ist als bei Citratgegenwart.

Versuchsserie II.

Die Esterspaltung von Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure durch Skelettmuskulatur vom Rind wird in der folgenden Versuchsreihe behandelt. (Tabelle 3 und 4).

In Uebereinstimmung mit allen früheren Untersuchungen ist die Hexosediphosphatase wirksamer als die Glyzerinphosphatase. In Gegenwart von Hexosediphosphorsäure sind 210 — 59 = 151 mg % P abgespalten worden, in Gegenwart von Glyzerinphosphorsäure dagegen nur 127 — 59 = 68 mg % P. In den Hexosediphosphatversuchen hat Coffein in höheren Konzentrationen die Phosphatabspaltung herabgesetzt, in den Glyzerinphosphatversuchen dagegen erheblich gesteigert. Das Veronal beeinflußt die Hydrolyse der Hexosediphosphorsäure nicht merklich, sehr erheblich dagegen die Hydrolyse der Glyzerinphosphorsäure, die unter der Veronalwirkung stark beschleunigt wird, besonders durch Konzentrationen von 10^{-8} und 10^{-7}. Beim Zusammenwirken von Veronal und Coffein ist die Veronalwirkung durch Coffein stark verändert worden. Eine Addition der Einzelwirkungen sehen wir in keinem Falle. Die Coffeinhemmungen in den Hexosediphosphatversuchen sind durch das Veronal vollkommen aufgehoben worden, darüberhinaus ist sogar bei den Konzentrationen von 10^{-3} und 10^{-4} beider Gifte die Phosphatabspaltung beschleunigt worden.

In den Glyzerinphosphatversuchen hat das Coffein die Veronalwirkung gesteigert, aber nur in einem Konzentrationsbereich 10^{-10} — 10^{-6}. In höheren Konzentrationen 10^{-4} und 10^{-3} hat das Veronal die Coffeinwirkung aufgehoben, sodaß nur die Veronalwirkung sichtbar bleibt.

Ein Antagonismus des Coffeins und Veronals läßt sich aus diesem Versuch nicht ableiten.

Tabelle 3.

Muskel (Rind): Hexosediphosphat

Versuchsanordnung	mg % P			P-Abspaltung: Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Veronal	Coffein + Veronal	Coffein	Veronal	Coff. + Veronal	
						gefund.	theoret.
Direkter Vers.	59	59	59				
Nullversuch	85	85	85				
Kontrollversuch	210	210	210	+—0	+—0	+—0	+—0
1.10^{-10}	213	216	197	+ 2	+ 4	— 9	+ 6
1.10^{-9}	216	210	205	+ 4	+—0	— 3	+ 4
1.10^{-8}	219	205	208	+ 6	— 3	— 1	+ 3
1.10^{-7}	213	222	210	+ 2	+ 8	+—0	+10
1.10^{-6}	205	210	213	— 3	+—0	+ 2	— 3
1.10^{-5}	195	208	208	—10	— 1	— 1	—11
1.10^{-4}	195	208	222	—10	— 1	+ 8	—11
1.10^{-3}	186	225	242	—16	+ 10	+ 21	— 6

Tabelle 4.

Muskel (Rind): Glyzerinphosphat

Versuchsanordnung	mg % P			P-Abspaltung: Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Veronal	Coffein + Veronal	Coffein	Veronal	Coff. + Veronal	
						gefund.	theoret.
Direkter Vers.	59	59	59				
Nullversuch	87	87	87				
Kontrollversuch	127	127	127	+—0	+—0	+—0	+—0
1.10^{-10}	118	121	140	—13	— 9	+19	—22
1.10^{-9}	133	140	151	+ 9	+19	+35	+28
1.10^{-8}	129	145	151	+ 3	+26	+35	+29
1.10^{-7}	138	143	160	+16	+24	+49	+40
1.10^{-6}	140	138	157	+19	+16	+44	+35
1.10^{-5}	145	137	148	+26	+15	+31	+41
1.10^{-4}	148	136	138	+31	+13	+16	+44
1.10^{-3}	148	135	135	+31	+12	+12	+43

Versuchsserie III.

Die Phosphatasen der Leber werden durch Coffein in ihrer Tätigkeit leicht angeregt, durch Veronal, abgesehen von einigen Konzentrationen, leicht gehemmt (Tabelle 5 und 6).

Tabelle 5.

Leber (Rind): Hexosediphosphat

Versuchsanordnung	mg % P			P-Abspaltung: Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Veronal	Coffein + Veronal	Coffein	Veronal	Coff. + Veronal	
						gefund.	theoret.
Direkter Vers.	60	60	60				
Nullversuch	108	108	108				
Kontrollversuch	340	340	340	±0	±0	±0	±0
1.10^{-10}	314	364	335	− 9	+ 9	+ 5	±0
1.10^{-9}	348	340	348	+ 3	±0	+ 3	+ 3
1.10^{-8}	364	333	327	+ 9	− 2	− 5	+ 7
1.10^{-7}	381	320	314	+ 15	− 7	− 9	+ 8
1.10^{-6}	340	355	327	±0	+ 5	− 5	+ 5
1.10^{-5}	348	348	327	+ 3	+ 3	− 5	+ 6
1.10^{-4}	348	333	296	+ 3	− 2	−16	+ 1
1.10^{-3}	364	333	348	+ 9	− 2	+ 3	+ 7

Tabelle 6.

Leber (Rind): Glyzerinphosphat

Versuchsanordnung	mg % P			P-Abspaltung: Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Veronal	Coffein + Veronal	Coffein	Veronal	Coff. + Veronal	
						gefund.	theoret.
Direkter Vers.	61	61	61				
Nullversuch	108	108	108				
Kontrollversuch	180	180	180	±0	±0	±0	±0
1.10^{-10}	186	176	186	+ 5	− 3	+ 5	+ 2
1.10^{-9}	188	174	176	+ 7	− 5	− 3	+ 2
1.10^{-8}	195	174	180	+13	− 5	±0	+ 8
1.10^{-7}	190	166	193	+ 8	−12	+ 11	− 4
1.10^{-6}	188	200	200	+ 7	+17	+ 17	+24
1.10^{-5}	174	193	178	− 5	+11	+ 2	+ 6
1.10^{-4}	188	190	186	+ 7	+ 8	+ 5	+15
1.10^{-3}	190	178	176	+ 8	− 2	− 3	+ 6

Bei gleichzeitigem Zusammenwirken beider Stoffe tritt in den Glyzerinphosphatversuchen mit Ausnahme der Konzentrationen 10^{-7} und 10^{-6} Wirkungslosigkeit auf. Das Coffein hat hier den Veronaleinfluß ausgeschaltet.

In den Hexosediphosphatversuchen ergibt sich beim Zusammenwirken von Coffein und Veronal zumeist eine leichte Hemmung der Phosphatabspaltung. Bei Addition der Einzelwirkungen wäre eine Förderung zu erwarten gewesen. Die Unterschiede in den Phosphatwerten sind meist nur gering, sodaß sich keine bestimmten Gesetzmäßigkeiten ableiten lassen.

Versuchsserie IV.

Die Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphat durch Nierengewebe (Tabelle 7) wird durch Coffein und Veronal verzögert. Beim Veronal sind die Hemmungen besonders in sehr starken Verdünnungen sehr erheblich. Beim Coffein dagegen in höheren Konzentrationen stärker als in starken Verdünnungen. Bei gleichzeitiger Einwirkung von Coffein und Veronal wird in Verdünnungen von 10^{-10} bis 10^{-6} die hemmende Wirkung beider Verbindungen nicht gesteigert, sondern stark abgeschwächt. In höheren Konzentrationen 10^{-4} und 10^{-3} überwiegt die Coffeinwirkung. Der Veronaleinfluß ist vollkommen ausgeschaltet.

Tabelle 7.

Niere (Rind): Hexosediphosphat

Versuchsanordnung	mg % P			P-Abspaltung: Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Veronal	Coffein + Veronal	Coffein	Veronal	Coff. + Veronal	
						gefund.	theoret.
Direkter Vers.	47	47	47				
Nullversuch	100	100	100				
Kontrollversuch	323	223	323	+—0	+—0	+—0	+—0
1.10^{-10}	320	254	276	— 1	—25	—17	—26
1.10^{-9}	308	272	302	— 5	—18	— 8	—23
1.10^{-8}	308	281	291	— 5	—15	—12	—20
1.10^{-7}	302	308	314	— 8	— 5	— 3	—13
1.10^{-6}	296	320	308	—10	— 1	— 5	—11
1.10^{-5}	314	320	308	— 3	— 1	— 5	— 4
1.10^{-4}	296	334	291	—10	+ 4	—12	— 6
1.10^{-3}	252	314	266	—22	— 3	—21	—25

Die Abspaltung von anorganischem Phosphat aus Glyzerinphosphat durch Nierengewebe (Tabelle 8) wird nur durch die stärksten Verdünnungen von Coffein und durch die Konzentrationen 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-4} und 10^{-3} von Veronal stark gefördert. Alle übrigen Konzentrationen sind praktisch wirkungslos. Beim Zusammenwirken von Coffein und Veronal hebt das Coffein die Veronalwirkung vollkommen auf. Bei Konzentration von 10^{-5} potenzieren sich die Einzelwirkungen und bei der Konzentration 10^{-3} tritt eine starke Abschwächung der Wirkung des Veronals durch das Coffein auf. An der Glyzerinphosphatase der Niere ist der Antagonismus des Coffeins und Veronals besonders deutlich nachweisbar.

Tabelle 8.

Niere (Rind): Glyzerinphosphat

Versuchsanordnung	mg % P			P-Abspaltung: Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Veronal	Coffein + Veronal	Coffein	Veronal	Coff. + Veronal	
						gefund.	theoret.
Direkter Vers.	46	46	46				
Nullversuch	98	98	98				
Kontrollversuch	197	197	197	±0	±0	±0	±0
1.10^{-10}	222	195	190	+17	− 1	− 5	+16
1.10^{-9}	219	205	202	+15	+ 5	+ 3	+20
1.10^{-8}	200	222	205	+ 2	+17	+ 5	+19
1.10^{-7}	200	242	205	+ 2	+30	+ 5	+32
1.10^{-6}	195	205	195	− 1	+ 5	− 1	+ 4
1.10^{-5}	205	205	228	+ 5	+ 5	+20	+10
1.10^{-4}	198	222	202	+ 1	+17	+ 3	+18
1.10^{-3}	192	242	219	− 3	+30	+15	+27

Zusammenfassung.

Bei gleichzeitiger Einwirkung von Coffein und Veronal auf die Bildung und Spaltung von anorganischen Phosphorsäuren läßt sich in einer Reihe von Versuchen ein Antagonismus beider Verbindungen nachweisen. Besonders deutlich tritt dieser Antagonismus bei der Spaltung der Glyzerinphosphorsäure durch Nierengewebe in Erscheinung. Zumeist findet sich in den übrigen Versuchen eine Abschwächung der Veronalwirkung durch Coffein. Die Phosphatveresterung wird durch beide Verbindungen für sich verschlechtert, gleichzeitiger Zusatz steigert diese Verschlechterung nicht, wie überhaupt ein Antagonismus der Einzelwirkung nur in den seltensten Fällen auftritt.

Lebenslauf.

Am 27. Juli 1911 wurde ich, Oskar Fischer, als Sohn des Bürgermeisters Hubert Fischer zu Lüdinghausen i. W. geboren. Dort besuchte ich 4 Jahre die Volksschule und anschließend die Rektoratschule. Ostern 1924 setzte ich meine Ausbildung auf dem städtischen Realgymnasium zu Münster fort, wo ich Ostern 1931 das Zeugnis der Reife erhielt. Seit dem Sommersemester 1931 studierte ich Zahnheilkunde an der Universität Münster, bestand nach 3 Semestern mein Physikum und nach weiteren 4 Semestern das Staatsexamen mit dem Prädikat „sehr gut".